

WIRKUNG VON
THYREOTROPIN RELEASING HORMON
IM VERGLEICH ZU PLACEBO
BEI MIT IMIPRAMIN BEHANDELTEN
DEPRESSIVEN PATIENTEN

Karl Heinz Lücke

1977

Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

Wirkung von Thyreotropin Releasing Hormon
im Vergleich zu Placebo bei mit Imipramin
behandelten depressiven Patienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Heinz Lücke
aus
München - Grünwald

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.O.Benkert

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.Hippius

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.6.1977



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Patienten und Methoden	4
3. Ergebnisse	6
4. Fallbeschreibungen	11
4.1. Fallbeschreibungen der weiblichen Patienten	11
4.2. Fallbeschreibungen der männlichen Patienten	15
5. Diskussion	17
6. Zusammenfassung	18
7. Literaturverzeichnis	19

1. Einleitung

Die Entwicklung radioimmunologischer Bestimmungsmethoden und die Synthese von Releasing Hormonen hat in den letzten Jahren der psychoneuroendokrिनologischen Forschung neue Arbeitsansätze gegeben. Durch die Untersuchung der Beziehungen zwischen Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse und psychischen Erkrankungen wurden auch frühzeitig klinisch-psychiatrische Fragestellungen mit aufgegriffen. PRANGE et al. (1970) wiesen darauf hin, daß die antidepressive Wirkung von Imipramin durch zusätzliche Gabe von Thyreotropin (TSH) und insbesondere von Trijodthyronin (T_3) bei weiblichen Patienten verstärkt werden kann.

WHEATLY (1972) sah unter der Kombinationstherapie von Amitriptylin und T_3 ein schnelleres Einsetzen der antidepressiven Wirkung als nach Gabe von Amitriptylin allein. FEIGHNER et al. (1972) konnten diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigen. PRANGE et al. berichteten dann 1972, daß die intravenöse Applikation von Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) eine kurzfristige antidepressive Wirkung bei weiblichen endogen-depressiven Patienten habe. Dieser Befund wurde in mehreren Untersuchungen nachgeprüft. Dabei konnte aber in der Mehrzahl der kontrollierten Untersuchungen eine therapeutische antidepressive Wirkung von TRH nicht nachgewiesen werden (Lit. bei BENKERT et al. 1974).

TRH aktiviert im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung und Synthese von TSH (Thyreoida Stimulating Hormon). Unter dem TSH-Einfluß bildet die Schilddrüse Thyroxin und Trijodthyronin. Diese beiden Hormone werden als inaktives Thyreoglobulin in den Schilddrüsenfollikeln gespeichert. TSH setzt dann durch Proteolyse aus der Speicherform die Hormone frei. Der Hypothalamus reagiert auf Konzentrationsänderungen des zirkulierenden aktiven Schilddrüsenhormons. Erhöhte Werte hemmen und erniedrigte steigern die TRH- und damit TSH-Produktion und Ausschüttung. (Rückkoppelungsmechanismus).

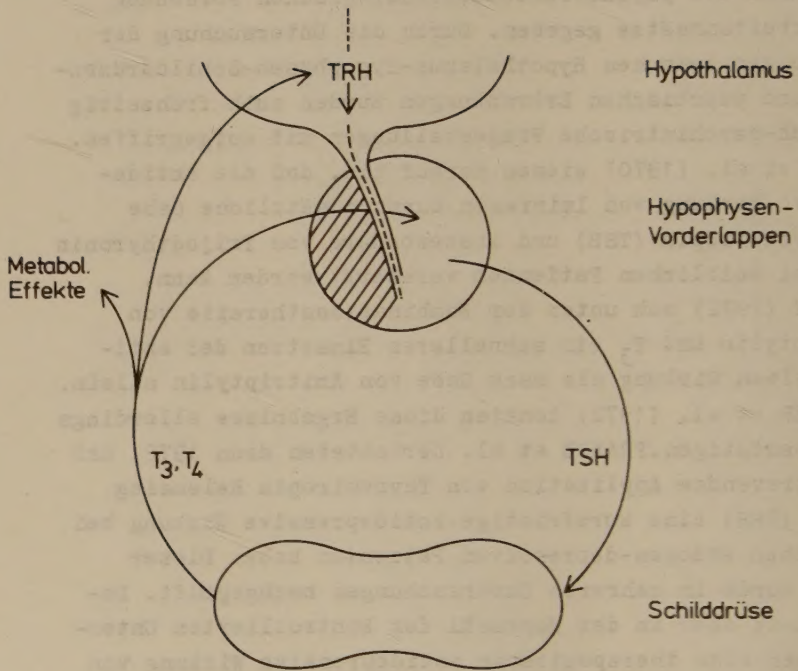


Abb.1: Darstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse mit Rückkoppelungsmechanismus.

In Tierversuchen konnten PLOTNIKOFF et al. (1974) in dem sog. "Pargylin-DOPA-Test" (Tiere, die mit dem Monaminoxidasehemmer Pargylin vorbehandelt sind, zeigen nach Injektion der Testsubstanz und L-DOPA typische Verhaltensmuster und vegetative Symptome, die Rückschlüsse auf den zentralen Angriffspunkt der Testsubstanz erlauben) nachweisen, daß die neurotrope Wirkung von TRH unabhängig vom Vorhandensein der Hypophyse und/oder der Schilddrüse auftritt. Kürzlich berichtete PLOTNIKOFF (1975), daß im Pargylin-DOPA-Test die Aktivitätssteigerung, die durch Imipramin allein hervorgerufen werden kann, durch die Kombination von Imipramin plus TRH signifikant verstärkt wird.

Diese klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen gaben Anlaß zu überprüfen, ob bei einer Basistherapie mit Imipramin durch die zusätzliche Gabe von TRH eine stärkere und/oder schnellere antidepressive Wirkung eintritt. Oral appliziertes TRH allein hat bei einer Verordnung über einen Zeitraum von einer Woche keine antidepressive Wirkung (MONTJOU et al. 1974). In endokrinologischen Untersuchungen an Patienten mit sexueller Impotenz und an gesunden Versuchspersonen konnte nachgewiesen werden, daß es keinen Unterschied in der Wirkung von oral und intravenös appliziertem TRH auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse gibt (BENKERT et al. 1975).

2. Patienten und Methoden

Für die Untersuchung wurden 30 Patienten mit einem gehemmt-depressiven Syndrom, für die die Indikation einer Pharmakotherapie mit Imipramin bestand, ausgewählt. Die Patienten waren im Alter zwischen 21 und 63 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei den 20 weiblichen Patienten bei $47,7 \pm 9,3$ J. und bei den 10 männlichen Patienten bei $38,0 \pm 9,4$ J. (Gesamtmittelwert: $44,5 \pm 10,3$ J.).

ICD	m (n = 10)	w (n = 20)	Gesamt (n = 30)
296.0 Involutionsdepression	-	7 $\begin{matrix} \swarrow 3 \text{ V} \\ \searrow 4 \text{ P} \end{matrix}$	7
296.2 Depression im Rahmen einer man.- depr. Psychose	5 $\begin{matrix} \swarrow 2 \text{ V} \\ \searrow 3 \text{ P} \end{matrix}$	10 $\begin{matrix} \swarrow 6 \text{ V} \\ \searrow 4 \text{ P} \end{matrix}$	15
300.4 Depressive Neurose	5 $\begin{matrix} \swarrow 3 \text{ V} \\ \searrow 2 \text{ P} \end{matrix}$	3 $\begin{matrix} \swarrow 1 \text{ V} \\ \searrow 2 \text{ P} \end{matrix}$	8

Tab. 1: Aufschlüsselung der Diagnosen. m = männlich, w = weiblich, n = Anzahl der Patienten, V = Verumgruppe (Imipramin plus TRH), P = Placebogruppe (Imipramin plus Placebo). In der Gruppe 296.2 hatten 13 Patienten eine monopolare und 2 Patienten eine bipolare endogene Depression.

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach syndromatischen Gesichtspunkten. 7 weibliche Patienten zeigten eine Involutionsdepression (296.0); 3 davon wurden mit Imipramin plus TRH behandelt und 4 mit Imipramin plus Placebo. Eine Depression im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose (296.2) war bei 10 weiblichen (6 erhielten zur Behandlung Imipramin plus TRH und 4 Imipramin plus Placebo) und 5 männlichen Patienten (2 erhielten Imipramin plus TRH und 3 Imipramin plus Placebo) festgestellt worden. Unter dem Krankheitsbild einer depressiven Neurose (300.4) wurden 3 weibliche (1 Patient erhielt Imipramin plus TRH und 2 erhielten Imipramin plus Placebo) und 5 männliche Patienten (3 davon erhielten Imipramin plus TRH und 2 erhielten Imipramin plus Placebo) behandelt. Die Aufschlüsselung der Diagnosen ist Tab.1 zu entnehmen.

Die Patienten waren vor Beginn der Untersuchung teilweise mit Antidepressiva und/oder Tranquillizern vorbehandelt worden. Imipramin durfte 4 Wochen vor Beginn der Untersuchung nicht gegeben worden sein. Es wurde eine medikamentenfreie Periode von 3 Tagen eingehalten. In dieser Zeit erfolgten die endokrinologischen Untersuchungen (TSH und Thyroxin) und die Routinelaboruntersuchungen.

Die Wirkung von Imipramin plus TRH gegenüber Imipramin plus Placebo wurde im Doppelblindverfahren untersucht. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit Imipramin: In den ersten 3 Tagen täglich 3 x 25 mg Imipramin (Tofranil GEIGY), danach 3 x 50 mg Imipramin bis zum 20. Tag.

15 Patienten (10 weibliche und 5 männliche) erhielten zusätzlich vom 1. bis zum 14. Tag 2 x 40 mg TRH oral (HOECHST) täglich. Die anderen 15 Patienten (10 weibliche und 5 männliche) erhielten in den ersten 14 Tagen 2 x täglich Placebokapseln. TRH bzw. Placebo wurden um 7.30 Uhr und 18 Uhr und Imipramin zusätzlich um 12 Uhr gegeben. Eine Zusatzmedikation durfte, außer Chloralhydrat zum Schlafen, nicht verordnet werden.

Die Beurteilung der depressiven Symptomatik erfolgte durch den HAMILTON-Depressions-Fragebogen (HAMILTON, 1967) und die Befindlichkeitsskala (v. ZERSSEN et al., 1970). Der HAMILTON-Depressions-Fragebogen wurde von Behandlungsbeginn bis zum 14. Tag im Abstand von 2 Tagen, jeweils nachmittags zwischen 16 und 17 Uhr, ausgefüllt. In dieser Zeitspanne füllte auch der Patient die Befindlichkeitsskala aus. Abschließend wurde denn nochmals am 20. Tag eine Beurteilung der depressiven Symptomatik mit dem HAMILTON-Depressions-Fragebogen und der Befindlichkeitsskala abgegeben. Die statistische Auswertung erfolgte nach einer Zweiweg-Varianzanalyse.

3. E r g e b n i s s e

Auf Grund der statistischen Auswertung der Gesamtscores im HAMILTON-Depressions-Fragebogen und in der Befindlichkeitsskala zeigte sich während des Behandlungszeitraumes zwischen der Gruppe mit Imipramin/TRH und der Gruppe mit Imipramin/Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ließ sich auch nicht in den Einzelmerkmalen des HAMILTON-Depressions-Fragebogens erkennen. Auch konnte kein Einfluß des Geschlechtes auf den Behandlungsverlauf festgestellt werden.

Die Ausgangswerte unterschieden sich in beiden Gruppen weder im HAMILTON-Depressions-Fragebogen noch in der Befindlichkeitsskala voneinander signifikant. Um einen weiteren Vergleich anstellen zu können, wurden die Mittelwerte und Streubreiten des HAMILTON-Depressions-Fragebogens und der Befindlichkeitsskala an den Tagen 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 und 20 für die Imipramin/TRH und die Imipramin/Placebo-Patienten errechnet. Diese Werte sind in Tab.2 und Tab.3 angegeben.

Tag	0	2	4	6	8	10	12	14	20	
I	30,3	27,5	24,7	23,6	22,6	22,3	22,0	21,9	19,4	Mittelwert
	5,3	5,25	8,3	9,5	9,5	10,07	10,43	11,04	10,99	Streu- breite
II	31,3	30,1	28,3	26,1	24,1	23,5	22,9	20,8	21,9	Mittelwert
	6,47	6,93	7,01	7,99	8,39	7,91	8,79	8,91	9,26	Streu- breite

Tab.2: Mittelwerte und Streubreiten des HAMILTON-Depressions-Fragebogens an den Tagen 0,2,4,6,8,10,12,14 und 20

I = Imipramin plus TRH, II = Imipramin plus Placebo.

Tag	0	2	4	6	8	10	12	14	20	
I	38,5	37,6	32,8	33,5	32,8	33,2	30,4	30,6	29,5	Mittelwert
	12,92	12,12	14,98	16,58	15,61	17,54	17,77	17,98	17,46	Streu- breite
II	35,9	33,5	34,3	32,3	30,3	30,5	27,7	27,7	27,8	Mittelwert
	13,20	13,77	14,43	14,49	14,74	14,02	15,76	15,22	15,86	Streu- breite

Tab.3: Mittelwerte und Streubreiten der Befindlichkeitsskala an den Tagen 0,2,4,6,8,10,12,14, und 20

I = Imipramin plus TRH, II = Imipramin plus Placebo.

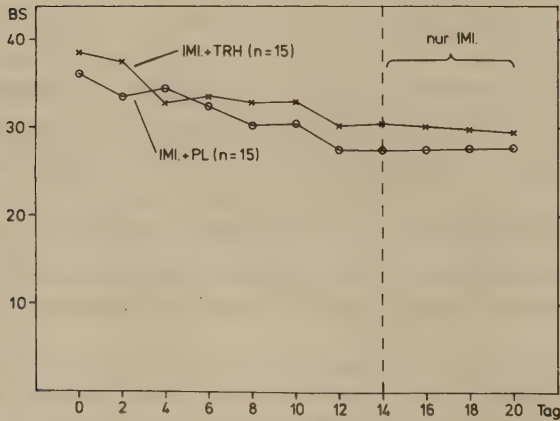
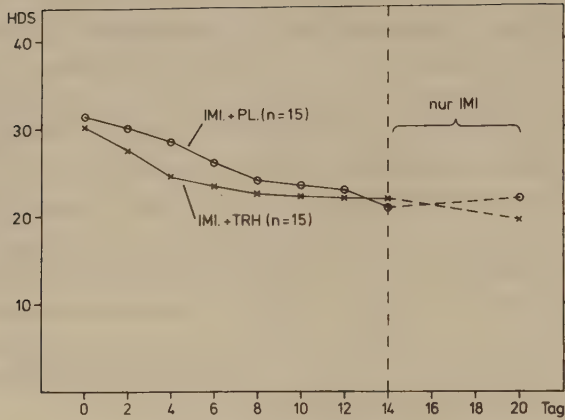


Abb.2: Wirkung von Imipramin plus TRH und Imipramin plus Placebo bei 30 Patienten mit einem gehemmt-depressiven Syndrom über 14 bzw. 20 Tage. HDS = Score im HAMILTON-Depressions-Fragebogen; BS = Score in der Befindlichkeitsskala (v. Zerssen). HDS wurde am 16. und 18. Tag nicht gemessen.

Abbildung 2 zeigt, daß der Score im HAMILTON-Depressions-Fragebogen in der Imipramin/TRH-Gruppe von 30,3 zu Beginn der Behandlung auf 21,9 am 14. Tag und auf 19,4 am 20. Tag fiel. In der Imipramin/Placebo-Gruppe war der Score von 31,3 zu Beginn der Behandlung auf 20,8 am 14. Tag und 21,9 am 20. Tag gefallen. Die Veränderungen der Scores zeigen in beiden Fragebögen eine gute Übereinstimmung. Die graphischen Darstellungen in Abb.2 wurden aus den Mittelwerten erstellt, die in Tab.2 bzw. Tab.3 angeführt sind.

Die Bestimmung von TSH und Thyroxin (T_4) im Plasma vor Beginn der Untersuchung ergab bei allen Patienten Normalwerte. Tab.4 zeigt die Mittelwerte, die für TSH und Thyroxin errechnet wurden.

	männliche Patienten	weibliche Patienten
TSH	$1,12 \pm 0,5 \mu E/ml$	$1,11 \pm 0,4 \mu E/ml$
T_4	$5,8 \pm 1,1 \mu g\%$	$6,8 \pm 1,7 \mu g\%$

Tab.4: Mittelwerte von TSH und Thyroxin (T_4). Diese Mittelwerte wurden aus den Einzelwerten der untersuchten männl. bzw. weibl. Patienten errechnet.

Nebenwirkungen:

In der Imipramin/TRH-Gruppe und in der Imipramin/Placebo-Gruppe traten Nebenwirkungen gleich häufig auf. Im einzelnen aufgeführt sind die Nebenwirkungen in Tab.5. Bei einem Patienten zwang eine starke motorische Unruhe am 6. Behandlungstag zum Absetzen der Medikation. Ein weiterer Patient mußte aus medikamentenunabhängigen Gründen aus dem Versuch genommen werden. Beide Patienten wurden ersetzt.

Nebenwirkung	Imipramin/Placebo-Gruppe	Imipramin/TRH-Gruppe
Schlaflosigkeit	2 x	3 x
Kopfschmerzen	2 x	2 x
Schwindelgefühl	4 x	3 x
Übelkeit	2 x	1 x
Sehstörungen	1 x	-
Schwitzen	7 x	6 x
Tachykardie	2 x	2 x
Tremor	3 x	1 x
Mundtrockenheit	4 x	2 x
KEINE Nebenwirkungen	3 x	4 x

Tab.5: Nebenwirkungen, die während der Behandlung bei der Imipramin/Placebo-Gruppe bzw. der Imipramin/TRH-Gruppe auftraten.

4. Fallbeschreibungen

Die folgenden Fallbeschreibungen der 20 weiblichen und 10 männlichen Patienten zeigen die Veränderungen des ursprünglichen Krankheitszustandes während der 20-tägigen Behandlungsdauer und die in diesem Zeitraum aufgetretenen Nebenwirkungen.

In den folgenden Ausführungen wird die Abkürzung "HDS" für "Score im HAMILTON-Depressions-Fragebogen" verwendet.

4. 1. Weibliche Patienten:

Pat.1: 53 J., depressives Syndrom, ICD = 296.0, monopolar. Depression im Involutionenalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 26. Die Patientin erhielt Placebo. Am Tag 4 wurde eine gute Besserung der Symptome registriert, die bis zum Absetzen der Placebomedikation am Tag 14 anhielt. Ab Tag 14 erfolgte eine rapide Verschlechterung des Zustandes. Bei der Pat. traten während der gesamten Behandlung keine Nebenwirkungen auf.

Pat.2: 50 J., depressives Syndrom, ICD = 296.0, monopolar. Depression im Involutionenalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 31. Pat. erhielt Placebo. Nach einer Verschlechterung der Stimmungslage am 3. Behandlungstag besserte sich der Zustand an den Tagen 4 bis 6 sehr gut. Von Tag 7 bis Tag 20 wurden keine Veränderungen mehr festgestellt. Als Nebenwirkungen traten bei der Pat. ab Tag 4 Schlaflosigkeit und Kopfschmerz auf.

Pat.3: 51 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt, hypochondrische Depression im Involutionenalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 30. Pat. erhielt TRH. Sehr langsame, nur geringe Besserung, die sich erst in den letzten Behandlungstagen bemerkbar machte. Ab Tag 6 trat als Nebenwirkung starkes Schwindelgefühl auf.

Pat.4: 59 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 5. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 25. Pat. erhielt TRH. Am Tag 4 sehr gute Besserung mit

Absinken von HDS auf 6. Stimmungslage ab 4. Tag weiterhin gleich gut bleibend, gegen Ende der Behandlung nochmals leichte Besserung. Die Pat. zeigte keine Nebenwirkungen.

Pat.5: 50 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 4. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 35. Pat. erhielt Placebo. Bis Tag 12 keine Veränderung des Krankheitszustandes, ab Tag 12 nur leichte Besserung. Ab Tag 8 gab die Pat. starkes Schwitzen sowie Übelkeit als Nebenwirkungen an.

Pat.6: 50 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 2. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 32. Pat. erhielt TRH. Leichte Besserung am Tag 4, Zustand nach Tag 4 unverändert bis Ende der Behandlung. Als Nebenwirkungen gab die Patientin starkes Schwitzen an.

Pat.7: 41 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Erstmanifestation einer endogenen Depression, ängstlich gehemmt. HDS zu Beginn der Behandlung = 29. Pat. erhielt Placebo. Am Tag 8 erfolgte leichte Besserung (HDS = 21). Der jetzt erreichte Zustand blieb bis Tag 14 bestehen. An den Tagen 15 bis 20 fast völliges Verschwinden der Depression. Außer Schlafstörungen wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

Pat.8: 32 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Agitiert, 1. Phase einer endogenen Depression. HDS zu Beginn der Behandlung = 31. Pat. erhielt TRH. Eine Besserung des depressiven Zustandes konnte nicht erzielt werden. Während der gesamten Behandlungsdauer traten starke Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Übelkeit, Tachykardie und Schlaflosigkeit) auf.

Pat.9: 32 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, bipolar. Ängstlich gehemmt, 6. depressive Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 31. Pat. erhielt Verum(TRH). Stetige leichte Besserung von Tag 2 bis 14, geringe Verschlechterung nach Absetzen der TRH-Medikation. Während der Behandlung traten keine Nebenwirkungen auf.

Pat.10: 39 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 2. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 41. Pat. erhielt Placebo. Langsame Besserung der Symptome bis Tag 18, dann rapide Verschlechterung (HDS = 43). Als Nebenwirkungen traten Schlaflosigkeit und Mundtrockenheit auf.

Pat.11: 63 J., depressives Syndrom, ICD = 296.0, monopolar. Ängstlich gehemmt, endogene Depression im Involutionssalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 34. Pat. erhielt TRH. Bis Tag 4 leichte Besserung (HDS = 26), an den Tagen 6 bis 12 war der Zustand schlecht wie zu Behandlungsbeginn und besserte sich dann ab Tag 14. Während der Behandlung litt die Patientin unter Schwindelgefühl und starkem Schwitzen.

Pat.12: 51 J., depressives Syndrom, ICD = 296.0, monopolar. Ängstlich gehemmt, endogene Depression im Involutionssalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 39. Pat. erhielt Placebo. Langsame Besserung der Depression. Außer leichtem Schwindelgefühl hatte die Patientin keine Beschwerden.

Pat.13: 58 J., depressives Syndrom, ICD = 296.0, monopolar. Ängstlich gehemmt, endogene Depression im Involutionssalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 30. Pat. erhielt TRH. Ab Tag 2 bis Tag 20 trat eine Besserung der Depression auf. Während der Behandlung zeigten sich keine Nebenwirkungen.

Pat.14: 54 J., depressives Syndrom, ICD = 296.0, monopolar. Ängstlich gehemmt, endogene Depression im Involutionssalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 31. Pat. erhielt TRH. Stetige, jedoch nur leichte Besserung während der gesamten Behandlungsdauer. Ab Tag 4 traten bei der Patientin Nebenwirkungen (Mundtrockenheit und Schwitzen) auf.

Pat.15: 37 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt, depressive Neurose. HDS zu Beginn der Behandlung = 28. Pat. erhielt Placebo. Durch die Behandlung konnte keine deutliche Besserung des Krankheitsbildes erreicht werden; am Tag 14 hatte sich der Zustand etwas

verschlechtert. Als Nebenwirkungen traten ab Tag 6 Schwindelgefühl sowie gegen Ende der Behandlung Sehstörungen auf.

Pat.16: 46 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 3. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 28. Pat. erhielt Placebo. Während der gesamten Behandlungsdauer zeigte sich nur eine leichte Besserung der Depression. Die Besserung trat an den Tagen 6 bis 8 und 12 bis 14 ein. Als Nebenwirkungen traten bei der Patientin ab Tag 10 starkes Schwitzen und Tremor auf.

Pat.17: 60 J., depressives Syndrom, ICD = 296.0, monopolar. Ängstlich gehemmt, endogene Depression im Involutionalter. HDS zu Beginn der Behandlung = 33. Pat. erhielt Placebo. Ab Tag 2 stetige Abnahme der depressiven Verstimmung. Vom 2. Behandlungstag an litt die Patientin unter Schläfrigkeit, Schwindelgefühl, Tachykardie, Mundtrockenheit und starkem Schwitzen.

Pat.18: 34 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich agitiert, 4. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 30. Pat. erhielt TRH. Bis Tag 14 keine Veränderung des Krankheitszustandes, nach Tag 14 sogar etwas verschlechtert. Ab Tag 6 traten als Nebenwirkungen Schwitzen, Schwindelgefühl, Tremor und Tachykardie auf.

Pat.19: 46 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 3. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 36. Pat. erhielt TRH. Am 2. Tag trat eine leichte Besserung ein, dieser Zustand hielt bis Behandlungsende an. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Pat.20: 49 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt, depressives Syndrom bei Konfliktsituation. HDS zu Beginn der Behandlung = 38. Pat. erhielt Placebo. Ab Tag 4 leichte Besserung, nach Tag 6 wieder etwas verschlechtert. Ab Tag 14 hatte die Patientin Beschwerden in Form von Übelkeit, Unruhe, Schwitzen und Tremor. Vor dem 14. Tag waren keine Nebenwirkungen aufgetreten.

4. 2. Männliche Patienten:

Pat.1: 21 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 3. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 29. Pat. erhielt TRH. An den Tagen 6 bis 10 trat eine Besserung ein (HDS am 10. Tag = 14). Nach Absetzen der TRH-Medikation blieb die gute Stimmungslage des Patienten erhalten. Außer leichtem Schwitzen zeigten sich keine Nebenwirkungen.

Pat.2: 51 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt. HDS zu Beginn der Behandlung = 31. Pat. erhielt Placebo. Nach anfänglicher Zunahme der depressiven Verstimmung am 2. Tag war der Patient gegen Ende der Behandlung am 20. Tag nur leicht gebessert. Als Nebenwirkungen traten Schwindelgefühl, Schwitzen, Tremor, Kopfschmerz sowie Mundtrockenheit auf.

Pat.3: 39 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt, depressive Neurose. HDS zu Beginn der Behandlung = 18. Pat. erhielt TRH. Von Tag 2 bis Tag 6 zeigte der Patient eine deutliche Besserung seiner depressiven Verstimmung. Der am 6. Tag erreichte Zustand blieb bis zum Ende der Behandlung unverändert bestehen. Als Nebenwirkungen traten Schlafstörungen und innere Unruhe auf.

Pat.4: 46 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt. HDS zu Beginn der Behandlung = 36. Pat. erhielt TRH. An den Tagen 4 und 6 zeigte sich eine Besserung, die bis zum 8. Tag anhielt. An den Tagen 10 bis 12 verschlechterte sich der Zustand deutlich und veränderte sich bis zum 20. Tag nicht mehr. Als Nebenwirkungen traten ab Tag 6 Schwitzen, Mundtrockenheit und innere Unruhe auf.

Pat.5: 40 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 3. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 31. Pat. erhielt Placebo. An den Tagen 2 sowie 6 leichte Besserung. Der am 6. Tag erreichte Zustand blieb bis Behandlungsende bestehen. Als Nebenwirkungen traten Schwitzen und Mundtrockenheit auf.

Pat.6: 23 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, bipolar. Ängstlich gehemmt, 1. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 18. Pat. erhielt Placebo. Die Depression besserte sich nur wenig. Ab Tag 2 trat als Nebenwirkung starkes Schwitzen auf.

Pat.7: 42 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt, 2. Phase. HDS zu Beginn der Behandlung = 39. Pat. erhielt TRH. Zwischen den Tagen 6 und 8 hellte die Depression leicht auf. Dieser Zustand blieb bis Ende der Behandlung bestehen. Außer geringem Juckreiz zeigte der Patient keine Nebenwirkungen.

Pat.8: 35 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt, depressive Neurose. HDS zu Beginn der Behandlung = 28. Pat. erhielt Placebo. Am 8. Tag war die Stimmung leicht gebessert, erreichte jedoch am 10. Tag wieder ihren ursprünglichen Zustand. Nebenwirkungen in Form von Tachykardie machten sich gegen Ende der Behandlung bemerkbar.

Pat.9: 41 J., depressives Syndrom, ICD = 296.2, monopolar. Ängstlich gehemmt. HDS zu Beginn der Behandlung = 28. Pat. erhielt Placebo. Bis zum 14. Tag langsame Besserung des depressiven Zustandes. An den Tagen 14 bis 20 verschlechterte sich der Zustand jedoch wieder. Es traten keine Nebenwirkungen auf.

Pat.10: 42 J., depressives Syndrom, ICD = 300.4, monopolar. Ängstlich gehemmt, depressive Neurose mit stark hypochondrischen Zügen. HDS zu Beginn der Behandlung = 25. Pat. erhielt TRH. Während des gesamten Behandlungszeitraumes wurde keine Besserung der depressiven Verstimmung festgestellt. An den Tagen 2 bis 8 traten Kopfschmerzen und ab Tag 14 traten leichtes Schwitzen sowie Schlafstörungen auf.

5. Diskussion

Es konnte gezeigt werden, daß bei einer Basistherapie mit Imipramin durch zusätzliche Gabe von 80 mg TRH oral täglich die antidepressive Wirkung von Imipramin nicht verstärkt wird und daß diese auch nicht schneller eintritt.

COPPEN et al. (1974) berichteten, daß bei einer Amitriptylin-Basistherapie eine TRH-Injektion keine zusätzliche therapeutische Wirkung bei depressiven Patienten hat.

1972 hatten jedoch PRANGE et al. beschrieben, daß TRH bei weiblichen endogen-depressiven Patienten eine kurzdauernde antidepressive Wirkung hat. In der hier vorliegenden Studie konnte jedoch eine klinisch bemerkbare antidepressive Wirkung von oral verabreichtem TRH bei einer Imipramin-Basistherapie nicht festgestellt werden. Dies macht der relativ geringe Scoreabfall im HAMILTON-Depressions-Fragebogen und in der Befindlichkeitsskala deutlich. Dabei zeigten die Scores am Ende der Behandlung bei der Imipramin/TRH-Gruppe keine signifikant besseren Ergebnisse als bei der Imipramin/Placebo-Gruppe. Bei den 30 behandelten Patienten wurden jeden 2. Tag die Nebenwirkungen festgehalten. Dabei stellte sich heraus, daß bei der Imipramin/TRH-Gruppe Nebenwirkungen nicht häufiger und nicht stärker auftraten als bei der Imipramin/Placebo-Gruppe.

Diese Studie läßt somit den Schluß zu, daß die in Tierversuchen beobachtete neurotrope Wirkung von TRH, die noch durch zusätzliche Gabe von Imipramin gesteigert werden kann, einen Wirkungsmechanismus darstellt, der keine therapeutische Konsequenz bei depressiven Patienten hat.

6. Zusammenfassung

20 weibliche und 10 männliche Patienten mit einem gehemmt-depressiven Syndrom erhielten für 20 Tage eine Basistherapie mit Imipramin (Tofranil, GEIGY): An den Tagen 1 bis 3 täglich 3 x 25 mg und an den Tagen 4 bis 20 täglich 3 x 50 mg. Zusätzlich wurden im Doppelblindverfahren 2 x täglich je 40 mg TRH (Thyreotropin Releasing Hormon) oral bzw. Placebo während der ersten 14 Tage verabreicht. Vor Beginn der Behandlung waren bei allen Patienten die TSH- und T_4 - Werte bestimmt worden. Diese Untersuchung ergab bei allen Patienten Normalwerte. Imipramin durfte 4 Wochen vor Beginn der Untersuchung nicht gegeben worden sein. Die Beurteilung der therapeutischen Wirkung erfolgte mit dem HAMILTON-Depressions-Fragebogen und der Befindlichkeits-skala von v. ZERSSEN.

Bei der statistischen Auswertung ergab sich zwischen der Imipramin/TRH-Gruppe und der Imipramin/Placebo-Gruppe kein signifikanter Unterschied. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ließ sich weder in den Einzelmerkmalen des HAMILTON-Depressions-Fragebogens noch der Befindlichkeits-skala erkennen.

Es konnte auch kein Einfluß des Geschlechtes und der Diagnose auf den Behandlungsverlauf festgestellt werden.

In dieser Studie zeigte sich, daß TRH (Thyreotropin Releasing Hormon) oral verabreicht bei einer Basistherapie mit Imipramin die antidepressive Wirkung von Imipramin nicht beschleunigen und nicht verstärken kann.

7. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

BENKERT, O., GORDON, A., MARTSCHKE, D.: The comparison of thyrotropin releasing hormone, luteinising hormone - releasing hormone and placebo in depressive patients using a doubleblind crossover technique. *Psychopharmacologia* 40, 191 - 198 (1974).

BENKERT, O., HORN, K., PICKHARDT, C.R., SCHMID, D.: Sexual impotence: studies of the hypothalamic-pituitary-thyroid-axis and the effect of oral thyrotropin releasing hormone. *Arch. Sex. Behav.* 5, 275 - 281 (1976).

COPPEN, A., PEET, M., MONTGOMERY, S., BALLEY, J.: Thyrotropin releasing hormone in the treatment of depression. *Lancet*, 433 - 435 (1974).

FEIGHNER, J.P., KING, L.J., SCHUCKIT, M.A., CROUGHAN, J., BRISCOE, W.: Hormonal potentiation of Imipramine and ECT in primary depression. *Amer. J. Psychiat.* 128, 1230 - 1238 (1972).

HAMILTON, M.: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Brit. J. soc. clin. Psychol.* 6, 278 - 296 (1967).

MONTJOU, C.Q., WELLER, M., HALL, R., PRICE, J.S., HUNTER, P., DEWAR, J.H.: A doubleblind crossover sequential trial of oral thyrotropin releasing hormone in depression. *Lancet*, 958 - 960 (1974).

PLOTNIKOFF, N.P., PRANGE, A.J., Jr., BREESE, G.R., ANDERSON, M.S., WILSON, I.C.: The effects of thyrotropin releasing hormone on DOPA response in normal, hypophysectomized and thyroidectomized animals. In: *The Thyroid Axis, Drugs and Behavior* (PRANGE, J., Ed), pp. 103 - 113, New York: Raven Press (1974).

PLOTNIKOFF, N.P.: Prolyl-Leucyl-Glycine Amide (PLC) and Thyrotropin Releasing Hormone (TRH): DOPA potentiation and biogenic amine studies. In: Hormones, Homeostasis and the Brain (GISPEN, W.H., van WILERSMA GREIDANUS, Tj. B., BOHUS, B., de WIED, D., Ed), pp. 11 - 23, Elsevier, Amsterdam - Oxford - New York (1975).

FRANGE, A.J., WILSON, I., KNOX, A., Mc CLANE, Th., LIPTON, M.A.: Enhancement of Imipramine by thyroid stimulating hormone: Clinical and Theoretical Implications. Amer. J. Psychiat. 127, 191 - 199 (1970).

FRANGE, A.J., Jr., LARA, P.P., WILSON, J.C., ALLTOP, L.P.B., BREESE, C.R.: Effects of thyrotropin releasing hormone in depression, Lancet 999 - 1002 (1972).

WHEATLEY, D.: Potentiation of Amitriptyline by Thyroid Hormone. Arch. Gen. Psychiat. 26, 229 - 233 (1972).

ZERSSEN, D.v., KOELLER, D.M., REY, E.R.: Die Befindlichkeitsskala (BS) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. Arzneimittel-Forsch. 20, 915 - 918 (1970).

Für die Überlassung des Themas und
die intensive Betreuung meiner Arbeit
danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. O. Benkert
recht herzlich.

LEBENS LAUF

Am 23. Juni 1950 wurde ich, Karl Heinz Lücke, als Sohn des Facharztes Dr. Heinz Lücke und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Endres, in München geboren. Nach Besuch der Volksschule in Grünwald von 1956 - 1960 trat ich 1960 in das neusprachliche Albert-Einstein-Gymnasium in München ein, in dem ich 1969 das Abitur ablegte. Zum Wintersemester 1969/70 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Humanmedizin. Die ärztliche Prüfung habe ich am 9. Februar 1977 in München abgeschlossen. Seit 1. Mai 1977 bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgie tätig.

